

# Idegsejtmodellek paraméterbecslése valószínűségi keretben

Terbe Dániel

2016. november 6.

# Tartalomjegyzék

<b>1. Bevezetés</b>	<b>6</b>
1.1. Motiváció . . . . .	6
1.2. NEURON idegsejt szimulációs program . . . . .	8
1.3. Egykompartmentumos modell . . . . .	8
1.4. Térbelileg kiterjedt modellek . . . . .	8
<b>2. Módszerek és megvalósítás</b>	<b>8</b>
2.1. Eloszlásbecslés Bayesiánus formalizmussal . . . . .	8
2.2. Maximum likelihood módszer . . . . .	10
2.3. Zajmodellek . . . . .	10
<b>3. Eredmények</b>	<b>10</b>
3.1. Fehér zaj . . . . .	10
3.1.1. Egykompartmentumos modell egy változóval . . . . .	10
3.1.2. Egykompartemntumos modell két változóval . . . . .	10
3.1.3. Térbelileg kiterjedt modell két változóval . . . . .	10
3.2. Színes zaj . . . . .	10
3.2.1. Egykompartemntumos modell két változóval . . . . .	10
3.2.2. Térbelileg kiterjedt modell két változóval . . . . .	10
3.3. Valós kísérleti adatsor . . . . .	10
<b>4. Konklúzió</b>	<b>10</b>
<b>A. Appindex</b>	<b>10</b>
A.1. Mintavételezés . . . . .	10
A.2. Időlépések . . . . .	10

## Ábrák jegyzéke

## Absztrakt

Az idegsejtek viselkedését számos paraméter határozza meg, melyek közül kísérletileg nem mérhető mind közvetlenül. Az ilyen típusú paraméterekre a kísérletben megfigyeltek csupán közvetett módon hatnak és a köztük levő összefüggés általában bonyolult. Ezért modelleket alkalmazunk bizonyos paraméterek kísérleti eredményekből való meghatározására.

A munkánk célja az, hogy valószínűségi számítás módszereivel, illetve a modellek szimulációjával meghatározzuk, hogy adott kísérleti eredmények alapján mennyire vagyunk képesek a paraméterek megbecslésére. A Bayesiánus valószínűségi számítás alapvető módszereit és a modellek szimulációs eredményeit felhasználva kiszámíthatjuk, hogy adott kísérleti eredményeket milyen paraméterek mekkora valószínűséggel adják.

Ezeket a módszereket először egyszerű esetekben teszteltük. Megállapítottuk, hogy egy egykompartmentumos passzív idegsejt membránparamétereit fehér zaj jelenlétében becsülni tudjuk az idegsejtmodell áramlépcső-beamenetre adott válasza alapján. Kezdetben az egykompartmentumos modell membrán kapacitását választottuk valószínűségi változónak. Majd ugyanezt azzal kiegészítve, hogy a passzív konduktanciát is változónak vettük. A következő lépésben térbelileg kiterjedt modellek axiális ellenállását és passzív membrán konduktanciáját választottuk a becsülendő paramétereknek. Végül mindezeket az eseteket általánosítottuk exponenciálisan korreláló színes zajra, mert ez egy jó modellje a kísérleti zajoknak. Ezen kívül vizsgáltuk a zaj és a paraméterek mintavételezési módszerének hatását az inferencia pontosságára.

Végeredményként arra jutottunk, hogy a becslés pontossága függ a becsülni kívánt paraméterek számától és azok összeállításától is. Tehát bizonyos paramétereket együtt mérve az egyes paraméterek értékéről kevesebb információt szerzünk, mint amennyit esetleges más összeállításokból kinyerhetnénk. A gyakorlatban fontos speciális esetként megfigyeltük, hogy a kiterjedt modell dendritre jellemző paraméterei (pl. az axiális ellenállás) kevésbé pontosan mérhetők tisztán a sejttesten végzett mérések alapján.

Összességében megállapíthatjuk, hogy az általunk kidolgozott paraméterbecslési módszerek alkalmasak arra, hogy a kísérleti adatok alapján megbecsüljük ne csak önmagában a legvalószínűbb paraméterértékeket, hanem maga az inferencia várható pontosságát és akár a paraméterek korrelációját is.

A probléma jövőbeli általános kiterjesztése, hogy sok különböző paraméterösszeállítást használva szintetikus adatokat állítunk elő, melyekre aztán alkalmazzuk a paraméterbecslést. Ennek segítségével képesek leszünk előre megmondani, hogy az adott kísérletet elvégezve mennyire pontos eredményt kapnánk, mekkora lenne a mérés információtartalma.

# 1. Bevezetés

## 1.1. Motiváció

Elektrofiziológiai kísérletek során, az idegsejtet jellemző bizonyos paramétereket nehézkesen, csak közvetett módon lehet mérni. Ezért az a bevett módszer, hogy egy idegsejt bizonyos áramstimulusra adott válaszát kísérleti úton rögzítjük és azt replikálni próbáljuk a sejtről készített kompartmentumos modell ugyanazon (programozott) áramimpulzusra adott szimulációs válaszával. Kezdetben az intuíció erejével kézzel állították a paramétereket. Ma is vannak erre kifejlesztett kreatív technikák [4]. A módszer azon alapszik, hogy adott paraméterbeállítással kiértékeljük a modell eredményét és összehasonlítjuk annak kísérleti adatokkal vett hasonlóságát. Ezt addig ismételgetjük, míg elfogadható hasonlóságot nem mutat a kettő. Viszont ahogy a számítógépek egyre hatékonyabbá és gyorsabbá váltak, lehetőség nyílt a fentebbi folyamat automatizálására, ahol már a modellünk adott paraméterek melletti teljesítményét, "*jóságát*" egy algoritmus értékeli ki. Minden összehasonlítási módszer a modell és kísérleti eredmény között három alapvető elemből áll: A cél adatsor (és a stimulus ami generálta), az idegsejtmodell a szabad paraméterekkel (és azok tartományával) és a paraméterteret bejáró kereső algoritmus. Az illesztési procedúra eredménye egy megoldás a keresett paraméterekre, kiegészítve az így kapott modell hibájával. Ezeknek a megvalósítására rengeteg módszer van és széles körben elterjedtek, sok cikk foglalkozik velük [3][6][7].

Ennek a megközelítésnek viszont sok hátulütője lehet, ugyanis a zaj miatt a sejtválasz ugyanarra az áramstimulusra kísérletről-kísérletre változhat. Valamint bizonyos neurális hálózatok modelljeinek a kísérleti adatokhoz legjobban illeszkedő paraméterei nem mindig tükrözik a valóságot. Ilyenek például az elektromosan csatolt neurális hálózatok [1][5], mert ez a csatoltság kihatással van a sejtet leíró passzív paraméterekre és megváltoztatja azok tényleges értékét. Ennek következtében az a megoldás, miszerint megkeressük a paramétereket melyekkel a sejtmodellünk tökéletesen visszaadja a kísérleti eredményeket, félrevezető lehet.

A fentebbi probléma orvoslására egy valószínűségi modellt hoztunk létre a Bayesiánus formalizmust használva, ami eredményül egy poszterior eloszlást társít a keresett paraméterekhez (valószínűségi változókhöz), az adott kísérleti adatok függvényében. Ezzel ellenben az optimalizációs algoritmusok csupán egyetlen értéket adnak egy hibaértékkel társítva megoldásként. Ez a módszer lehetőséget ad arra, hogy a kísérletből származó bizonytalanságot is figyelembe tudjuk venni, ami

egy kiterjedtebb, részletesebb jellemzése az egész problémakörnek. Több különböző területen már sikeresen alkalmazták ezt a megközelítést, például a szinaptikus paraméterek megbecslésére [2]. Sikeresen alkalmazták a módszert arra, hogy a kísérleti protokollt javítsák a nagyobb információtartalmú paraméterbecslés érdekében. Emellett kiderült, hogy a különböző szélességű eloszlások jellemzik a különböző szinaptikus dinamikákat, így ennek segítségével azok csoportosíthatók.

Tehát elektrofiziológiai mérések idegsejtmodellekkel való kiegészítése nem újkeletű, de statisztikai vizsgálódás a paraméter optimalizációs algoritmusokkal szemben kevésbé elterjedt. Tehát a mi általunk tárgyalt megközelítés célja nem csupán az, hogy találjunk egy olyan paraméterkombinációt a modellhez, ami legjobban illeszkedik a kísérleti adatsorra, hanem valamilyen módon jellemezzük az adott kísérleti összeállítás információtartalmát. Ez azért fontos mivel a paraméterek különböző megválasztásával azok becslése is különböző hatékonysággal történik, mert köztük bonyolult összefüggések, korrelációk lehetnek, így az eredmény pontosságának szempontjából nem mindegy milyen beállításokkal végezzük a kísérletet. Mi szeretnénk megmondani (szintetikus adatok előállításával) mielőtt az adott kísérleti protokollal elvégeznénk a mérést, hogy az mennyi információt képes szolgáltatni a keresett biofizikai paraméterekről. Ez egy nagyon hasznos, sok helyen felhasználható, általános eredmény lenne a kísérletek megtervezése szempontjából.

A munkánk során egyszerű statisztikai modellt állítunk fel, amit különböző komplexitású modellek passzív paramétereinek eloszlásának becslésére alkalmazunk. Végeredményként a paraméterekre mint valószínűségi változókra egy eloszlást fogunk kapni, ami képes jellemezni a mérés bizonytalanságát. Végül arra jutunk, hogy a módszer jól működik és kiterjeszthető a fő problémára: adott kísérleti protokoll információtartalmának előrejelzésére.

A következőkben röviden áttekintjük a NEURON idegsejt modellező programot, amit a munkánk során alkalmaztunk. Majd arról lesz szó hogyan is modellezzük az idegsejtek működését. Ezután rátérünk a konkrétumokra: fentebb leírt feladat megvalósítása, eredmények.

## 1.2. NEURON idegsejt szimulációs program

## 1.3. Egykompartmentumos modell

## 1.4. Térbelileg kiterjedt modellek

# 2. Módszerek és megvalósítás

## 2.1. Eloszlásbecslés Bayesiánus formalizmussal

Célunk az idegsejt modellezés eszközeivel adott mérési eredmények alapján különböző paraméterek poszterior eloszlását meghatározni a kiválasztott sejt típuson belül, mivel ez sok lényeges információt hordozhat (paraméterek várható értéke, közöttük levő korreláció, becslés információtartalma...). Erre a problémakörre jól alkalmazható a Baysiánus inferencia módszere, amit a következőkben tárgyalunk.

**valószínűségi változók** A modell paramétereire úgy tekintünk, mint valószínűségi változókra ( $\xi$ ), melyekhez eloszlásfüggvényt szeretnénk rendelni.

**poszterior eloszlás** Paraméterek poszterior eloszlása szeretnénk meghatározni adott kísérleti eredmények mellett. Elsődleges szempont tehát, hogy legyenek kísérleti eredményeink (például a mi esetünkben passzív idegsejtek válasza áramimpulzus hatására). Valamint jellemezni kell valamilyen módon, hogy az adatok mennyire támasztják alá a modellünk adott paraméterek melletti helyességét. Ezen felül hasznos, ha vannak előzetes ismereteink a becslendő paraméterekről. Ezen összetevőkből egy poszterior eloszlás készíthető a következő módon:

$$P_i(\xi|D) = \frac{P_i(D|\xi)P(\xi)}{\int P_i(D|\xi)P(\xi)d\xi} \quad (2.1)$$

ahol  $D$  a kísérleti adat,  $i$  az áramimpulzusra adott választ jelöli és  $\xi$  pedig a modellparamétereinket.

- $P_i(\xi|D)$ : Ez a poszterior eloszlás, a keresett paraméterek valószínűségi eloszlása a mérési adatok figyelembevétele után.
- $P_i(D|\xi)$ : Ez a likelihood eloszlás, azt jellemzi mennyire valószínű ezeknek az adatoknak a mérése, ha az adott paraméterbeállítással vett modellünket vesszük igaznak. A következő pontban ezt részletesen tárgyaljuk.



- $P(\xi)$ : Ez a prior eloszlás, előzetes ismereteink a paraméterekről. Úgy is fel-foghatjuk, hogy ezt az eloszlást frissítjük az új adatok függvényében, így keletkezik a poszterior eloszlás. Új méréseket végezve ez a folyamat tovább iterálható.
- $\int P_i(D|\xi)P(\xi)d\xi$ : Ez csupán a normálási faktor. Annak a következménye, hogy a valószínűségi eloszlásoknak normálnak kell lenniük, így teljes tartományra vett integráljuknak egy. A normálási faktor ezzel a tulajdonsággal ruházza fel a poszterior értékünket, aminek következtében teljes értékű valószínűségi eloszlás lesz.

**marginalizálás** Előfordulhat, hogy néhány paraméterre nem vagyunk kíváncsiak (például csak azért vettük be a modellünkbe, hogy lássuk mennyire torzítja el a többi paraméter eloszlását). Tegyük fel, hogy  $\xi$  a cél paramétereink, de a modellt kiterjesztettük további  $\theta$  változóval, aminek viszont az eloszlása nem érdekel. Továbbra is  $P_i(\xi|D)$  meghatározása a feladat. A likelihood viszont ekkor ilyen formában írható fel:

$$P_i(D|\xi, \theta)$$

A "felesleges" változókat egyszerűen kiintegrálva (a priorjaival együtt) visszacapjuk a 2.1-es egyenletben szereplő likelihood formát:

$$P_i(D|\xi) = \int P_i(\xi, \theta)P(\theta)d\theta \quad (2.2)$$

Viszont ez nem feltétlen fogja ugyan azt az eredményt szolgáltatni, ugyanis a paraméterek között komplex összefüggések lehetnek.

**numerikus implementálás** Numerikusan nem lehetséges egzaktul folytonos függvények kezelése. Mégis diszkrét eloszlások bevezetése helyett, *kvázi-folytonosnak* tekintjük őket és alkalmazzuk rá a numerikus eljárásokat, mintha folytonosak lennének.

## **2.2. Maximum likelihood módszer**

## **2.3. Zajmodellek**

# **3. Eredmények**

## **3.1. Fehér zaj**

### **3.1.1. Egykompartmentumos modell egy változóval**

### **3.1.2. Egykompartemntumos modell két változóval**

### **3.1.3. Térbelileg kiterjedt modell két változóval**

## **3.2. Színes zaj**

### **3.2.1. Egykompartemntumos modell két változóval**

### **3.2.2. Térbelileg kiterjedt modell két változóval**

## **3.3. Valós kísérleti adatsor**

# **4. Konklúzió**

# **A. Appendix**

## **A.1. Mintavételezés**

## **A.2. Időlépések**

## Hivatkozások

- [1] Oren Amsalem, Werner Van Geit, Eilif Muller, Henry Markram, and Idan Segev. From neuron biophysics to orientation selectivity in electrically coupled networks of neocortical l2/3 large basket cells. *Cerebral Cortex*, page bhw166, 2016.
- [2] Rui P Costa, P Jesper Sjöström, and Mark CW Van Rossum. Probabilistic inference of short-term synaptic plasticity in neocortical microcircuits. 2013.
- [3] Shaul Druckmann, Yoav Banitt, Albert A Gidon, Felix Schürmann, Henry Markram, and Idan Segev. A novel multiple objective optimization framework for constraining conductance-based neuron models by experimental data. *Frontiers in neuroscience*, 1:1, 2007.
- [4] Hubert Eichner and Alexander Borst. Hands-on parameter search for neural simulations by a midi-controller. *PloS one*, 6(10):e27013, 2011.
- [5] Miklos Szoboszlay, Andrea Lőrincz, Frederic Lanore, Koen Vervaeke, R Angus Silver, and Zoltan Nusser. Functional properties of dendritic gap junctions in cerebellar golgi cells. *Neuron*, 90(5):1043–1056, 2016.
- [6] Werner Van Geit, Pablo Achard, and Erik De Schutter. Neurofitter: a parameter tuning package for a wide range of electrophysiological neuron models. *BMC Neuroscience*, 8(2):1, 2007.
- [7] Werner Van Geit, Erik De Schutter, and Pablo Achard. Automated neuron model optimization techniques: a review. *Biological cybernetics*, 99(4-5):241–251, 2008.